

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1976

N° 267

THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(DIPLOME D'ETAT)

par

Monsieur Yannick CAUCHEPIN  
né le 13 Octobre 1948 à CAEN (Calvados)

présentée et soutenue publiquement le

12 JAN. 1976

INTOLÉRANCE A L'HYTRAST  
(à propos de deux cas)

Président: M. J. LEMENAGER  
Professeur



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1976

N°

THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(DIPLOME D'ETAT)

par

Monsieur Yannick CAUCHEPIN  
né le 13 Octobre 1948 à CAEN (Calvados)

présentée et soutenue publiquement le

INTOLÉRANCE A L'HYTRAST

(à propos de deux cas)

Président: M. J. LEMENAGER

Professeur

UNIVERSITEIT DE CAEN

FACULTE DE MEDICINE

II

ANNEE 1978

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDICINE  
(DIPLOME D'ETAT)

1978

Monteur Y. J. CAUCHET  
de 19 12 1978 (Caen) (Caen)



présentée et soutenue publiquement le

INTOLÉRANCE A L'HYDRAST  
(à propos de deux cas)

Président: M. J. LEMKEN  
Professeur

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

|     |                |                                       |
|-----|----------------|---------------------------------------|
| MM. | EVHARD         | Clinique chirurgicale A               |
|     | FABRE          | Physiologie                           |
|     | FERNANDEZ      | Physique médicale                     |
|     | FOUCAULT       | Pathologie expérimentale              |
|     | GUIHARD        | Pédiatrie                             |
|     | LACROIX        | Clinique et pathologie chirurgicale B |
|     | LEMENAGER      | Clinique médicale A                   |
|     | LEVY           | Clinique obstétricale                 |
|     | LIIRONDEL Jean | Clinique médicale infantile           |
|     | MOREL Claude   | Bactériologie, Virologie              |
|     | MORIN          | Sémiologie médicale                   |
|     | OLIVIER        | Clinique médicale B                   |
|     | PHELINE        | Anatomie                              |
|     | POULAIN        | Médecine opératoire                   |
|     | ROUSSELOT      | Anatomie pathologique                 |
|     | SAVINI         | Pharmacologie                         |
|     | VALLA          | Médecine générale et thérapeutique    |
|     | VILLEY         | Clinique médicale C                   |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

|     |            |                           |
|-----|------------|---------------------------|
| MM. | DROSDOWSKY | Biochimie médicale        |
|     | IZARD      | Histologie et embryologie |
|     | POILPRE    | Psychiatrie               |
|     | THERET     | Histologie et embryologie |
|     | THOMAS     | Hématologie               |
|     | VENEZIA    | Pédiatrie-génétique       |

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|      |              |                                                |
|------|--------------|------------------------------------------------|
| MM.  | ADAM         | Neuro-chirurgie                                |
|      | AUBRIOT      | Orthopédie, traumatologie                      |
|      | BAZIN        | Thérapeutique, réanimation médicale            |
|      | BEUVE-MERY   | Médecine interne                               |
|      | BEZARD       | Chirurgie générale                             |
|      | DAVERNE      | Electro-radiologie                             |
| Mlle | DENIZET      | Radiologie                                     |
|      | DESCHAMPS    | Dermatologie                                   |
|      | GAUBERTI     | Médecine préventive et santé publique, Hygiène |
|      | GIGNOUX      | Chirurgie générale                             |
|      | HOUTTEVILLE  | Neurochirurgie                                 |
| Mme  | LECACHEUX    | Maladies infectieuses                          |
|      | LECHEVALIER  | Neurologie                                     |
|      | LECOQ        | Ophtalmologie                                  |
|      | LEYMARIE     | Biochimie médicale                             |
|      | LOYAU        | Rhumatologie                                   |
|      | MANDARD      | Anatomie pathologique                          |
|      | MOREL Pierre | Psychiatrie d'adultes                          |
|      | MOULIN       | Pharmacologie                                  |
|      | MULLER       | Gynécologie, obstétrique                       |
|      | POTIER J.C.  | Médecine expérimentale                         |
|      | POTTIER M.   | Physiologie                                    |
|      | QUESNEL      | Anesthésiologie                                |
|      | VERWAERDE    | Thérapeutique                                  |
|      | ABBATUCCI    | Radiologie (Maître de conférences associé).    |



A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LEMENAGER

Professeur de Clinique Médicale,

qui nous a fait le très grand honneur  
de présider cette thèse et de nous en  
donner le sujet ;

qu'il soit assuré de notre profonde et  
respectueuse gratitude.



A MONSIEUR LE DOCTEUR BENARD

Chef de service d'Endoscopie Bronchique,

qui nous a conseillé dans ce  
travail ;

qu'il trouve ici l'expression  
de notre profond respect.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

Professeur de Physiologie,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE POTIER

Maître de conférence agrégé de Médecine Expérimentale,

qu'ils trouvent ici l'expression  
de nos respectueux sentiments.



A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

---



I N T O L E R A N C E    A    L ' H Y T R A S T

( à propos de deux cas )



## INTRODUCTION.

- Début des bronchographies.
- Evolution des produits de contraste.

## OBSERVATION N° 1.

## OBSERVATION N° 2.

## L'HYTRAST.

- Formule chimique.
- Constantes physiques.

## HISTORIQUE.

## LES REACTIONS FEBRILES.

- Clinique.
- Signes d'accompagnement.
- Les facteurs d'intolérance.
- Pathogénie.

## LE SYNDROME PNEUMONIQUE.

- Clinique.
- Signes évocateurs.
- Radiographie.
- Evolution.



- Histologie

- . Expérimentation animale
  - / modalités de l'expérimentation
  - / examen macroscopique
  - / examen microscopique
- . Anatomie pathologie chez l'homme.

- Physio-Pathologie

- . Mécanismes de l'excrétion pulmonaire
  - / processus biologique
  - / processus mécanique
- . Facteurs du remplissage alvéolaire
- . Etude dynamique
- . Evolution radiologique
- . Perturbations fonctionnelles
- . Rôle de l'atropine

- Conclusion.

LE SYNDROME DE LOEFFLER ET LES REACTIONS ALLERGIQUES.

- Rappel du syndrome de LOEFFLER.
- Description de deux observations.
- Place du syndrome de LOEFFLER dans l'immunité.
  - . Classification des états d'hypersensibilité ;
  - . Moyens de diagnostic des états d'hypersensibilité ;
  - . Place du syndrome de LOEFFLER dans ce cadre.



INTERPRETATION DES DEUX OBSERVATIONS.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES.

CONCLUSION.



## I N T R O D U C T I O N

Utilisée depuis 1918, la Bronchographie tient une place très importante parmi les examens complémentaires utilisés dans le diagnostic des affections broncho-pulmonaires.

La première étude a été faite par Chevalier JACKSON qui utilisait une poudre sèche de sous-carbonate de Bismuth insufflée à travers le Bronchoscope.

Dès 1922 furent introduits des produits de contraste liquides en suspension huileuse comme le Lipiodol. Ils ont été progressivement abandonnés à cause de leur trop grande pénétration alvéolaire, de leur rétention prolongée et de leur incapacité à se fondre avec les sécrétions organiques entraînant d'importantes réactions locales : pneumonies lipidiques, fibroses pulmonaires et surtout granulomes à corps étrangers.

Pour pallier cet inconvénient, un nouveau produit fut créé en 1950 : le Visciodol qui résultait de l'association au lipiodol d'une poudre inerte : le sulfo-namide.

Par la suite des produits hydrosolubles ont été réalisés, mais ils se sont avérés très irritants. Alors d'autres préparations en suspension aqueuse à base de propyliodones, ou en suspension huileuse, ont été élaborées telles le Dionosil Aqueux en 1953, et le Dionosil Huileux en 1956 (contenant de l'huile d'arachide). Ils représentaient une nette amélioration. Actuellement, le plus utilisé de cette gamme de produits est l'Hytrast, dont le début de la commercialisation remonte à 1961.



Pourquoi ce constant remaniement dans les produits de contraste ? Ils doivent avoir beaucoup de qualités qui sont souvent peu compatibles :

- Très grande radio-opacité.
- Fluidité suffisante pour se répartir rapidement et uniformément sur les parois bronchiques.
- Mais aussi une viscosité suffisante pour y adhérer, rester dans le territoire choisi et ne pas se disséminer jusqu'aux alvéoles.
- Une élimination rapide et complète.
- Absence d'irritation locale.
- Impossibilité de provoquer des réactions chimiques.

De plus la plupart des agents de contraste sont à base d'iode qui ne doit pas être libéré dans l'organisme.

Jusqu'à présent, aucun des produits commercialisés ne réalise toutes ces conditions, pas même l'Hytrast. Celui-ci, en effet, s'il réalise un contraste radiographique de bonne qualité grâce à sa forte teneur en iode, n'en est pas pour autant dénué d'inconvénients : rétention, déficit fonctionnel, granulomes inflammatoires.

Voici, brièvement rapportés, deux cas d'intolérance à l'Hytrast observés dans le service de pneumologie du C.H.U. de CAEN.



O B S E R V A T I O N N° I

Monsieur RO...J.C., 37 ans, est hospitalisé pour la première fois en juillet 1967 où une hémoptysie a révélé une tuberculose pulmonaire avec B.K. à l'examen direct.

A cette époque, les tomographies révèlent une cavité du segment apical du lobe inférieur droit.

Le traitement semble avoir été mal suivi par le malade puisque, en août 1971, il fait une rechute qui est traitée pendant un an.

En décembre 1972, la persistance radiographique et tomographique de la cavité conduit à discuter l'opportunité d'une exérèse du lobe inférieur droit.

Dans le but de préciser la topographie exacte et l'importance de cette cavité, une bronchographie à l'Hytrast est pratiquée le 14 septembre 1973.

Elle est réalisée dans de bonnes conditions techniques, sans bourrage alvéolaire, et révèle quelques bronchectasies de la bronche de Nelson.

Cinq heures après l'examen, on note l'apparition de céphalées violentes, d'agitation, de sueurs, de vomissements, de confusion mentale, avec une température à 39°8 dans un tableau de Delirium Tremens.

Le malade est hospitalisé le 18 septembre



1973 devant la persistance de ces symptômes malgré la prescription de la Pénicilline Intra-Musculaire. La radiographie révèle d'importantes opacités pulmonaires droites dans la région lobaire supérieure dont l'extension sera enregistrée par les clichés successifs du 26 septembre 1973, révélant une excavation, et du 20 octobre 1973, indiquant l'évolution vers des images bulleuses.

La culture des expectorations du 24 septembre 1973 révèle la présence de B.K.

La scintigraphie montre une très importante hypo-vascularisation du poumon droit.

Par la suite, la température tombe en lysis pour être normale le 1er octobre 1973, soit 17 jours après la Bronchographie.

Un Test de Transformation Lymphoblastique en présence d'Hytrast est pratiqué le 17 octobre 1973. Il est négatif.

Le malade est sorti en bon état général et respiratoire de l'hôpital le 21 octobre 1973 et, depuis, il est perdu de vue.



O B S E R V A T I O N N° 2

Monsieur CAV...E., 49 ans.

Il s'agit d'un ancien tuberculeux pulmonaire présentant par ailleurs une légère Hyperlipémie et une Arythmie complète par fibrillation auriculaire. Il est examiné le II février 1975 pour un discret comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique gauche.

La Ponction pleurale révèle un liquide contenant 15 % d'éosinophiles. Toutes les recherches pratiquées à ce moment restent négatives : Examen Cyto-Bactériologique et culture du liquide pleural et des tubages, bronchoscopie.

Mais ce malade étant sujet à de fréquentes bronchites pouvant évoquer le diagnostic de bronchiectasies, une bronchographie est pratiquée, d'abord du côté gauche le 24 février 1975 sans aucun incident, puis à droite le 5 mars 1975 suivie d'une légère élévation thermique, résolutive en quarante-huit heures.

Ces Bronchographies ne révèlent aucune anomalie.

A partir du 10 mars 1975, soit cinq jours après le dernier Bronchogramme, la température s'élève à 38°5 puis à 40°, ce qui décide le médecin traitant à faire hospitaliser son malade malgré la Radiographie pulmonaire normale.

A ce moment, l'examen clinique ne révèle au-



cun signe de localisation. La Numération Formule Sanguine montre une hyperleucocytose à 16 000 Globules Blancs.

Puis en quelques heures, sous l'effet de la corticothérapie, la température baisse et revient à la normale en une dizaine de jours.

Au cours de l'hospitalisation, le 18 mars 1975, la radiographie pulmonaire révèle une discrète grisaille diffuse lobaire inférieure droite limitée vers le haut par une fine image scissurale.

Le 24 mars 1975 cette image s'est, spontanément, presque totalement effacée.

Le Test de Transformation Lymphoblastique, en présence d'Hytrast, se révélera positif le 30 mars 1975 à 9 %, alors que le taux de transformation spontanée des lymphoblastes était de 4 %.



L ' H Y T R A S T (5)

L'Hytrast est une suspension aqueuse non hydrosoluble de micro-cristaux de Dihydroxypropyl-diiodopyridone (iopydol) et de diiodopyridone (iopydone) dont la taille est de un à quinze microns.

Sa teneur élevée en iode (50 grammes d'iode pour 100 millilitres de produit), comparable à celle du lipiodol, permet un contraste radiologique de bonne qualité.

Il contient en outre 1,5 % de carboxyméthylcellulose, ce qui le rend plus visqueux que l'Hytrast utilisé aux U.S.A. où le contenu en carboxyméthylcellulose n'est que de 0,5 %. La viscosité de l'Hytrast français est de six poises à 37° et celle de l'Hytrast américain est de trois poises à 37°.

Cette différence est très importante et explique la plus grande fréquence des accidents survenus aux U.S.A. à la suite de l'emploi de ce produit, car si les produits plus fluides pénètrent mieux jusqu'aux bronchioles, ils donnent le phénomène de bourrage alvéolaire, et une plus grande difficulté d'élimination du produit.

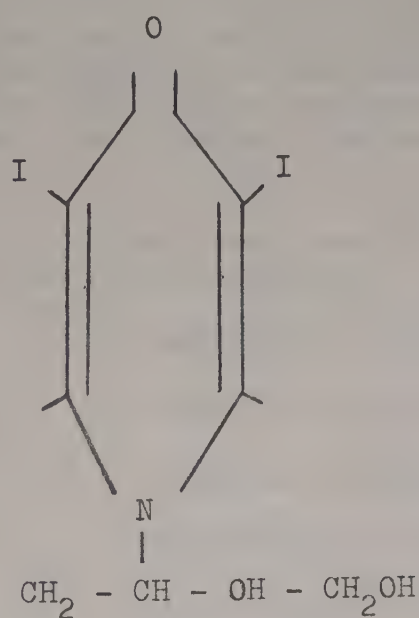
L'élimination du produit se fait en partie par l'expectoration, en partie par solubilisation sans hydrolyse préalable.

Dans la majorité des cas, l'élimination s'effectue en quarante-huit heures.

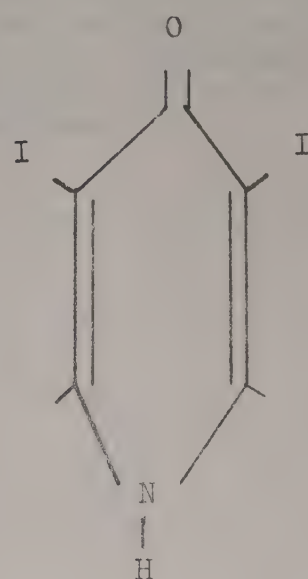


Les macrophages évacuent les cristaux non éliminés dans les expectorations.

Des réactions de dessiccation du produit dans les bronches peuvent s'observer chez les sujets dont les bronches et bronchioles ont perdu leur élasticité et dont la muqueuse est altérée.



I O P Y D O L



I O P Y D O N E



## HISTORIQUE

Dès le début de l'emploi de l'Hytrast, les premiers incidents ont été notés : avant tout les réactions thermiques, les plus fréquentes et rapportées dans des proportions variables selon les auteurs. Par la suite, et devant la constatation d'images radiologiques suspectes, la notion de réaction pneumonique a été introduite et confirmée par les vérifications histologiques. Ce n'est que plus tard qu'ont été décrites des observations d'infiltrats éosinophiliques labiles, du type syndrome de LOEFFLER (27). Enfin récemment, MIGUERES (20) a émis l'hypothèse d'un phénomène immuno-allergique.

Les réactions fébriles sont rapportées dans les proportions suivantes :

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| - GAYRARD et CARGNINO | : 50 % |
| - LEROUX et DUNCAN    | : 24 % |
| - LALEVEE et ESTRADER | : 34 % |
| - TARANGER et CHEVROT | : 14 % |
| - GILDENHORN et Coll. | : 28 % |
| - LANG                | : 72 % |
| - LIGHT               | : 20 % |
| - MOUNTS et MOLNAR    | : 16 % |
| - PALMER et BARNARD   | : 50 % |
| - RAYL                | : 19 % |

soit une moyenne de 33 % des cas.



Les syndrômes pneumoniques apparaissent dans une proportion nettement inférieure. Mais alors que les hyperthermies sont faciles à repérer, il est probable qu'un certain nombre de pneumonies passent inaperçues, soit parce que tous les malades fébriles n'ont pas toujours une radiographie thoracique de contrôle dans les jours suivant l'examen, soit parce que certaines réactions pneumoniques n'ont pas d'expression radiologique mais seulement histologique.

Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par RAYL et SPJUT (25) : après la constatation de leurs deux cas de pneumonies, ils ont vérifié rétrospectivement les dossiers des autres malades ayant déjà eu une Bronchographie suivie de fièvre et ont remarqué, avec une certaine fréquence, la présence de petites plages pneumoniques sur les radiographies.

En FRANCE, un cas de pneumonie a été décrit par LALEVRE et ESTRADER (14) en 1970.

Aux U.S.A., différents auteurs ont noté avec une certaine fréquence des syndrômes pneumoniques.

|                    | pneumonies | broncho-pneumonies | décès |
|--------------------|------------|--------------------|-------|
| RAYL               | I          |                    |       |
| LIGHT et OSTER     |            | 2                  |       |
| CABRERA et Coll.   | 3          |                    |       |
| RAYL et SPJUT      | 2          |                    |       |
| AGEE et SHIRES     |            |                    | I     |
| GREENBERG et Coll. | 4          |                    |       |
| LANG               | I          |                    |       |
| MOUNTS et MOLNAR   | 2          |                    | I     |



Les réactions de type Syndrôme de LOEFFLER et phénomènes allergiques n'ont pas été décrites dans la littérature américaine.

En FRANCE :

- . ROCHE et GUERBET ont les premiers rapporté un syndrome de LOEFFLER (27) ;
- . MIGUERES a émis en 1970, à propos d'un cas, l'hypothèse d'une allergie à l'Hytrast (20).



## LES REACTIONS FEBRILES

Les réactions fébriles, c'est-à-dire tout clocher thermique d'un demi-degré ou plus au-dessus de la courbe de base, sont très fréquentes dans les quarante-huit heures consécutives à la Bronchographie.

Elles sont fréquemment accompagnées d'un cortège de petits symptômes que RAYL a rangé selon leur fréquence d'apparition (24) :

- céphalées 19 %
- nausées - vomissements 10 %
- signes d'iodisme 14 % :
  - . chaleur nasale ou laryngée
  - . gonflement ou rougeur des yeux
  - . gonflement des glandes salivaires
  - . douleurs osseuses
  - . réactions cutanées
- dyspnée 2 %.

Certains auteurs ont recherché les facteurs d'intolérance à la Bronchographie à l'Hytrast.



Pour LALEVEE et ESTRADER (14) :

- L'existence d'une infection broncho-pulmonaire, et en particulier d'une tuberculose évolutive, est considérée comme un facteur d'intolérance (plus de 50 % de mauvaise tolérance chez les tuberculeux évolutifs).
- Ni l'alcoolisme ni le tabagisme ne semblent être une cause directe de mauvaise tolérance.
- Le bourrage alvéolaire diminue la tolérance.
- Il n'y a pas de corrélation entre le coefficient de TIFFENEAU et la tolérance ventilatoire de la Bronchographie, mais on a éliminé les sujets ayant au repos des perturbations des gaz du sang.
- La Kinésithérapie améliore la tolérance.
- Le sexe intervient : 80 % de bonne tolérance chez les hommes et 50 % seulement chez les femmes.
- Après 60 ans, la tolérance est souvent médiocre.

De même pour GAYRARD et CARGNINO (9) :

- La réaction fébrile est beaucoup plus élevée que la moyenne pour les tuberculeux pulmonaires en traitement.
- Le bourrage alvéolaire augmente les réactions fébriles.
- Cependant ils notent que les sujets "intempérants" pour l'alcool ou le tabac tolèrent moins bien la Bronchographie que les sujets sobres.



Ainsi : l'âge avancé, le sexe féminin, l'absence de Kinésithérapie après Bronchographie et surtout l'Insuffisance Respiratoire, si modérée soit-elle, sont les conditions les plus notables de l'apparition d'une intolérance à l'Hytrast, car ils augmentent la rétention alvéolaire du produit de contraste.

Ces réactions fébriles sont considérées, pour la plupart des auteurs, comme une suite habituelle des Bronchographies. Elles sont dues à la présence de l'Hytrast qui joue le rôle d'un corps étranger à l'intérieur de l'arbre bronchique, et il faut noter dans ce sens que la température persiste élevée tant que le produit de contraste n'est pas éliminé.

Plusieurs travaux expérimentaux ont comparé la fréquence et l'intensité d'apparition des réactions fébriles avec l'Hytrast, le Dionosil acqueux, le Dionosil huileux.

Pour MOUNTS et MOLNAR (21), les réactions fébriles apparaissent avec la même fréquence quel que soit le produit utilisé mais, avec l'Hytrast, elles sont plus élevées et durent plus longtemps.

Pour LANG (15), les réactions fébriles apparaissent dans 72 % des cas avec l'Hytrast, dans 28 % des cas avec le Dionosil acqueux, et dans 23 % des cas avec le Dionosil huileux. De plus, les réactions fébriles sont plus sévères avec l'Hytrast qu'avec les deux autres produits.

Pour RAYL (24) comparant l'Hytrast, le Dionosil acqueux, le Dionosil huileux, le Visciodol et l'iodochloral, l'Hytrast est très nettement le produit qui occasionne les réactions fébriles les plus fréquentes et les plus élevées.

Les différents auteurs sont unanimes pour penser que la principale cause des réactions fébriles importantes avec l'Hytrast est sa grande viscosité qui retarde l'élimination du produit.



## LE SYNDROME PNEUMONIQUE

La littérature mondiale rapporte surtout des cas décrits aux U.S.A. Cela tient en grande partie, nous le verrons plus loin, à la différence de viscosité existant entre l'Hytrast utilisé en FRANCE et celui utilisé aux U.S.A.

### CLINIQUE

Le plus souvent, l'apparition des signes débute dès le lendemain de la Bronchographie par une élévation thermique à 39° ou plus accompagnée de frissons, de dyspnée, et de troubles neurologiques (désorientation, obnubilation).

La radiographie montre alors une image de condensation de type pneumonique dont la régression se fait en moyenne entre dix et quinze jours.

Dans les cas plus sévères, comme chez le sujet rapporté par AGEE (I), la détresse respiratoire est très importante, précoce, et nécessite un traitement d'urgence en service de réanimation, allant jusqu'à la trachéotomie. Une chute de tension artérielle a complété le tableau avec installation d'un choc irréversible.

Dans d'autres cas, il ne s'agit pas de pneumonies mais de broncho-pneumonies (LIGHT, deux cas - I8).

Il est à remarquer que cette condensation siège dans le territoire où l'injection d'Hytrast avait été maximum.



Mais de quelle manière la présence d'un produit de contraste dans l'arbre bronchique peut-elle déclencher des phénomènes pneumoniques ou broncho-pneumoniques en dehors de toute participation infectieuse ?

Pour tenter d'expliquer ces réactions, une étude physio-pathologique et histologique est indispensable.

### PHYSIO-PATHOLOGIE

Parmi les processus invoqués dans la survenue de ces pneumonies, une place importante revient aux phénomènes mécaniques puisque ces accidents surviennent surtout en cas de pénétration du produit de contraste dans les alvéoles.

Physiologiquement, l'excrétion pulmonaire est assurée par un double processus :

- un processus biologique : c'est le "tapis roulant" réalisé par la muqueuse bronchique avec ses cils vibratiles propulsant un film continu de mucus. Les cils apparaissent au niveau bronchiolaire et prennent de l'importance vers les plus gros segments. La vitesse ascensionnelle semble aussi être plus grande à ces niveaux ;

- un processus mécanique : il est dû à l'énergie cinétique du courant aérien expiratoire. Elle se manifeste, non pas lors de l'expiration ordinaire, mais lors d'expirations forcées et de toux dont l'efficacité expulsive est due elle-même à la conjonction de deux facteurs : l'accélération du courant aérien et le rétrécissement expiratoire du diamètre bronchique. C'est la raison pour laquelle ce sont les bronches de grand diamètre qui se nettoient les premières : c'est à ce niveau qu'apparaissent les flux aériens les plus rapides et les collapsus bronchiques les plus importants.

Pour CABRERA (4), deux explications peuvent



être données au remplissage alvéolaire : l'aspiration et le bourrage.

- L'aspiration, la plus importante, survient chez les patients ayant un processus inflammatoire chronique. Ces patients, difficiles à anesthésier, ont une toux souvent incontrôlable et, pendant les reprises inspiratoires séparant les efforts de toux, le diamètre bronchique augmente et, à travers cette dilatation, le produit de contraste peut filer dans les alvéoles.

- Le bourrage se produit quand une lésion pulmonaire très périphérique nécessite un remplissage des bronchioles périphériques pour étudier la lésion. Il en résulte le remplissage des alvéoles adjacents.

Une étude dynamique a été réalisée en 1967 par PALMER et BARNARD (22) comparant deux produits de contraste : le Dionosil et l'Hytrast. Afin d'éliminer toute erreur, les patients furent examinés avec le Dionosil dans un poumon et l'Hytrast dans le second.

Chez un patient qui tousse, il y a pratiquement toujours un remplissage alvéolaire avec le Dionosil, ce qui ne se produit pas avec l'Hytrast.

L'évolution du produit de contraste a été suivie sous écran.

Les bronches du côté du Dionosil sont un peu plus étroites que celles du côté de l'Hytrast. Ou le Dionosil cause des spasmes bronchiques, ou l'Hytrast en provoque la relaxation.

Pendant la toux, l'effort est expiratoire et centrifuge. La brusque modification de pression, résultant de l'ouverture du larynx, est renforcée par l'effort expiratoire périphérique. Si la plupart des bronches sont spasmées, le matériel étranger ne peut passer à travers



le filet aérien rétréci et se trouve renvoyé vers l'alvéole.

Ces auteurs ont confirmé la découverte de HOLDEN et ARDRAN en 1957, selon laquelle le Dionosil provoque une broncho-constriction alors qu'avec l'Hytrast les bronches restent largement ouvertes, que l'anesthésie soit locale ou générale. Quelques modifications de diamètre peuvent apparaître, comme on pouvait s'y attendre, mais elles ne causent aucun obstacle à la progression de la périphérie vers les grosses bronches.

Le remplissage alvéolaire qui apparaît pendant la toux avec le Dionosil, ne se produit pas avec l'Hytrast. Ceci a été confirmé par LANG (15) qui a montré que l'Hytrast donne un bourrage alvéolaire dans 8 % des cas, et le Dionosil dans 13 % des cas. En fait, la toux tend à améliorer le Bronchogramme à l'Hytrast.

Sous anesthésie générale, une trop grande pression d'insufflation ou une trop grande dilution peuvent provoquer un passage alvéolaire. Mais cela peut facilement être évité avec un opérateur expérimenté. Cette méthode peut être utilisée pour remplir des cavités abscédées ou des kystes, après que les clichés initiaux aient été pris.

Les clichés pris vingt-quatre et quarante-huit heures après l'examen montrent que les bronches sont remplies de matériel radio-opaque, mais qu'un peu de ce matériel reste dans les alvéoles.

Avec le Dionosil, le spasme des bronches périphériques peut prévenir la chute tardive du matériel de contraste dans les alvéoles, et ce matériel semble être absorbé plus vite que l'Hytrast.

Le remplissage alvéolaire explique probablement les réactions pneumoniques démontrées car, dans les plus petites bronches à partir de 0,4 mm de diamètre, les



cils et les cellules à mucus sont moins nombreux, ce qui augmente le contact direct de la muqueuse avec les corps étrangers et favorise ainsi l'irritation locale, et ceci d'autant plus que l'adhésivité de l'Hytrast est importante.

Par ailleurs, plus un agent de contraste est irritant pour la muqueuse bronchique, plus les réactions locales physiologiques d'hypersécrétion du mucus sont importantes, ce qui augmente la dilution du produit et facilite sa dissémination périphérique.

C'est du bon fonctionnement des mécanismes d'épuration pulmonaire que dépend la rapidité d'élimination du produit de contraste.

Pour MOUNTS et MOLNAR (21), 49 % des sujets ont un nettoyage complet en dix-neuf heures et 37 % en trois jours. Pour 14 % de ces malades, il aura fallu entre trois et trente jours pour éliminer totalement l'Hytrast de leur arbre bronchique. Ces sujets étaient tous porteurs de remaniements broncho-pulmonaires importants.

Pour LIGHT et OSTER (18), 42,5 % des malades avaient un cliché bien nettoyé en quarante-huit heures, 45 % ont nécessité entre trois et sept jours ; 12,5 % présentaient encore de l'Hytrast un ou même deux mois après la Bronchographie.

PALMER et BARNARD (22) considèrent qu'il faut entre une et deux semaines pour obtenir un nettoyage complet.

Une étude faite en FRANCE par GAYRARD et CARGNINO (9) montre que, sur 99 cas, aucun cliché pratiqué après vingt-quatre heures n'est indemne de traces du produit de contraste.

Mais ces chiffres ne sont valables que pour



les Bronchographies effectuées avec beaucoup de prudence car il est certain que toute erreur de technique est responsable de la persistance anormalement longue d'images, soit segmentaires si la Bronchographie est seulement "dépassée", soit nodulaires ou à type d'infiltrats en cas de "bourrage".

CABRERA (4) a noté dans ce sens que dans les cas minimes de remplissage alvéolaire les clichés mettent entre un à dix jours pour se nettoyer, alors que dans les remplissages plus importants, il faut trois à quatre semaines.

Ce sont les bronches de plus petit diamètre qui éliminent le plus lentement le produit de contraste. Plus le diamètre bronchique est petit, et plus l'image persistante tend à devenir une image "pleine", alors que dans les plus gros segments l'opacification est dite en "couche mince".

Un autre facteur joue sur la rapidité d'élimination : les sommets pulmonaires sont toujours nettoyés plus rapidement que les bases grâce à la pesanteur.

Dans le cas où la Bronchographie n'a pas montré d'anomalie bronchique, les images persistantes dans le parenchyme pulmonaire vont de l'infiltrat dense quand il y a eu bourrage d'emblée aux images nodulaires ou miliaires.

Les Bronchographies ayant révélé des lésions des parois bronchiques donnent des images souvent floues ou "marécageuses" qui persistent beaucoup plus longtemps. Cela confirme les données de la physiologie car, dans ces zones où la muqueuse est préalablement pathologique, et donc plus sensible à l'irritation des cristaux d'Hytrast, se surajoutent des troubles ventilatoires locaux en rapport avec le déficit moteur des bronches et la présence d'hypersécrétion qui dilue l'Hytrast et accentue le bourrage.



Cependant, bien que la Radiographie montre le plus souvent la persistance de traces d'Hytrast, il est certain que la majorité du produit disparaît dès le premier jour.

Ce fait est confirmé par les mesures de capacité vitales :

- Immédiatement après la Bronchographie, le déficit de la capacité vitale est de 20 % (MOUNTS et MOLNAR - 21).
- Une heure après, il est de 9,16 % (LALEVEE et ESTRADER - 14).
- Trois heures après, il est de 7 %.
- Vingt-quatre heures après, la capacité vitale initiale est retrouvée.

L'Atropine, enfin, exerce son effet parasympathicolytique sur l'arbre bronchique de deux façons :

. Sur les sécrétions bronchiques :

L'atropine entraîne une diminution des sécrétions bronchiques. Or celles-ci protègent la muqueuse contre l'agression des corps étrangers, et tout particulièrement dans les bronchioles de petit calibre où les cils vibratoires ont disparu.

Il apparaît donc que ce produit, couramment utilisé lors de la prémédication, soit nocif en diminuant les protections naturelles de la muqueuse bronchique.

Cependant, si l'on se réfère à la physio-



pathologie et aux études cinétiques, une augmentation des quantités de sécrétions majore la fluidité du produit de contraste et facilite son passage jusque dans la lumière alvéolaire.

Dans cette optique, l'atropine joue un rôle favorable.

. Sur le calibre bronchique :

L'atropine a aussi un rôle sur la musculature intrinsèque des bronches : elle entraîne une broncho-dilatation. Celle-ci est nocive au niveau des bronchioles terminales car elle facilite la pénétration alvéolaire.

En résumé, dans un territoire bronchique non pathologique où les sécrétions de mucus sont normalement abondantes, la fuite alvéolaire est facilitée non par la dilution mais par la broncho-dilatation. Ceci augmente le temps de contact avec la muqueuse qui n'a plus sa protection naturelle.

A l'opposé, dans un territoire pathologique (dilatation des bronches, bronchite chronique...), la diminution des sécrétions est bénéfique car elle diminue le risque de dilution de l'Hytrast et de pénétration alvéolaire.

Mais la broncho-dilatation est nocive, car elle se fait dans un territoire déjà mal ventilé.

HISTOLOGIE

Pour éclaircir le mécanisme cellulaire des Pneumonies à l'Hytrast, une étude histologique est nécessaire. Elle a été réalisée par différents auteurs dans deux directions :



chez l'homme : sur des tissus d'exérèses pratiquées après une Bronchographie ;

chez l'animal : qui permet des études comparatives à la fois en fonction des doses d'Hytrast injecté et en fonction du temps séparant la Bronchographie de l'examen histologique. Ce sont des travaux américains qui rapportent cette expérimentation animale réalisée sur des lapins par LIGHT et OSTER (18), sur des chiens par RAYL (24), sur des chèvres par PALMER et BARNARD (22).

Les modifications histologiques constatées par ces différents auteurs sont superposables.

Voici, succinctement retracée, l'étude faite par LIGHT et OSTER (18).

Ils utilisent trente-deux lapins répartis en quatre lots de huit :

- Le premier lot, qui sert de témoin, reçoit les mêmes soins que les autres : prémédication, anesthésie..., sauf l'instillation d'Hytrast.
- Le deuxième lot a une instillation intratrachéale de 0,3 centimètre cube par kilo de poids d'Hytrast, ce qui correspond approximativement à la dose utilisée chez l'homme.
- Le troisième lot reçoit 0,9 cc/kg d'Hytrast.
- Un quatrième lot a, par ailleurs, reçu une dose cinq fois supérieure à celle qui est nécessaire pour une Bronchographie humaine.



Tous ces animaux sont morts d'Insuffisance Respiratoire dans les suites immédiates de l'examen.

Dans chaque lot, deux animaux ont été sacrifiés par une injection intraveineuse rapide de Nembutal respectivement 2, 7, 21 et 60 jours après la Bronchographie.

L'examen macroscopique des poumons des animaux sacrifiés après deux et sept jours révélait des nodules blanchâtres diffus dans le parenchyme, constitués d'Hytrast et de cellules inflammatoires.

Aucune anomalie macroscopique ne fut vue chez les animaux sacrifiés après 21 et 60 jours.

L'examen microscopique révélait des quantités variables de cristaux biréfringents intra et extra-cellulaires. Ces cristaux étaient morphologiquement identiques à ceux présents dans la suspension d'Hytrast. Aucun cristal ne fut vu dans le lot témoin.

Ces cristaux biréfringents étaient irréguliers, de taille variable et de couleur gris-jaune.

On ne note aucune différence entre les cristaux intra et extra-cellulaires.

#### Au 2e jour

. On trouve de larges cristaux irréguliers, biréfringents dans les alvéoles et les bronchioles, ainsi qu'une importante réponse cellulaire de type inflammatoire faite de polynucléaires et de macrophages.

. De plus on trouve quelques foyers de débris cellulaires amphophiles.



### Vers le 7e jour

. Le nombre de cristaux libres diminue car leur phagocytose par les macrophages débute. Ces derniers se remplissent de vacuoles.

. On note l'apparition des cellules géantes qui s'organisent pour former des granulomes à corps étrangers.

. En regard des cristaux, on note une prolifération focale des cellules alvéolaires bordantes.

. Enfin apparaissent quelques images de type pneumonique : nombreux polynucléaires et débris éosinophiles ponctués par endroits d'un matériel protéique suggérant un oedème et une congestion vasculaire.

### Vers le 21e jour

. On trouve encore de nombreux foyers de macrophages mais les granulomes à corps étrangers disparaissent. Les macrophages contiennent le matériel cristallin en petits fragments.

. Les proliférations focales des parois alvéolaires sont encore présentes.

### Après le 60e jour

. Il ne reste que quelques amas de macrophages avec des petits fragments cytoplasmiques irréguliers et des foyers dispersés de proliférations des cellules alvéolaires bordantes.

. De plus, on peut noter quelques petits frag-



ments irréguliers dans les lymphatiques péri-bronchiques.

Chez les animaux recevant une dose plus importante, les réactions histologiques sont identiques, mais beaucoup plus intenses. La prolifération focale des parois alvéolaires oblitère même par endroits les espaces alvéolaires.

PALMER et BARNARD (22) ont réalisé les mêmes expériences chez des chèvres mais ils ont, de plus, répété les examens en injectant tour à tour chacun des constituants de l'Hytrast.

Les résultats furent superposables en ce qui concerne l'Hytrast entier. Mais l'emploi des divers constituants de l'Hytrast a montré que seule la Diiodopyridone provoque l'apparition de dépôts cristallins dans les bronchioles terminales et les alvéoles, associés à un exsudat de l'endothélium et à l'apparition de macrophages dans les alvéoles. La N Propyldiiodopyridone ne provoque aucune de ces modifications.

Parallèlement à leur expérimentation animale, LIGHT et OSTER (18) ont fait l'examen histologique chez quinze malades ayant subi une exérèse (lobectomie ou pneumonectomie) dans un délai s'échelonnant entre deux jours et six mois après la Bronchographie à l'Hytrast.

Dans la mesure du possible, les tissus examinés étaient pris loin des régions atteintes par le processus pathologique initial.

- Aucune zone de nécrose n'a été remarquée directement en rapport avec l'Hytrast.
- Dans onze cas sur quinze, il n'y avait aucune altération microscopique imputable à la Bronchographie.



Dans les quatre cas restant, les auteurs ont décrit les mêmes modifications alvéolaires et bronchiales que chez les animaux de l'expérience précédente.

Ces modifications comprenaient avant tout une réaction leucocytaire à noyau polymorphe, puis des aspects de granulomes à corps étrangers avec des cellules géantes et, dans plusieurs cas, une prolifération des parois alvéolaires.

On retrouvait aussi le matériel cristallin biréfringent, entouré par des macrophages et des cellules géantes.

Les modifications histologiques variaient selon l'intervalle de temps séparant la Bronchographie et l'intervention, et cette relation était analogue à celle démontrée chez les animaux.

Mais la réponse générale du poumon à l'Hytrast, démontrée dans cette double étude animale et humaine, est quelque peu différente de celle décrite par RAYL et SPJUT (25). Ceux-ci, utilisant des chiens, furent unanimes pour détecter des cristaux intra-cellulaires, une réaction à corps étrangers et des inclusions de matériel cristallin dans les lymphatiques péribronchiques. Ces auteurs ont émis l'opinion que l'élimination des cristaux d'Hytrast se fait par absorption par les fluides de l'organisme, en contradiction avec le processus apparent de phagocytose chez le lapin comme chez l'homme.

Dans les pièces d'exérèse humaine, CABRERA (4) n'a jamais mis en évidence d'Hytrast dans les ganglions lymphatiques, pas plus que chez les animaux d'expérience.

Dans tous les cas, les cristaux sont retenus dans les alvéoles. Cette dissémination périphérique du matériel de contraste dans les bronchioles et les alvéoles, malgré la protection anatomique représentée par le mur épithélial cilié, cause une réaction inflammatoire



sévère.

A côté des réactions inflammatoires et macrophagiques, CABRERA a pu aussi observer dans ces régions une augmentation du tissu fibreux retenant l'Hytrast.

Puisque ces patients avaient une affection pulmonaire préexistante, on peut se demander si les cristaux d'Hytrast, plutôt que d'être eux-mêmes responsables de la pneumonie, ne se logent pas dans ces régions de parenchyme préalablement lésé.

Mais la présence de cristaux d'Hytrast parmi le tissu fibreux semble signifier que ce produit est lui-même l'agent pathogène, puisque les cristaux ne peuvent avoir pénétré dans un tissu préalablement fibreux.

AGEE et SHIRES (1), dans l'examen histologique des poumons du sujet décédé après la Bronchographie, n'ont pas, eux non plus, mis en évidence d'Hytrast dans les ganglions lymphatiques. Mais ceux-ci montraient une réaction inflammatoire aiguë.

De plus l'ensemble des plaques était parcouru par des amas de nécrose bronchique et bronchiolaire.

Enfin, cette étude histologique ne serait pas complète si l'on ne tenait pas compte du véhicule des moyens de contraste, c'est-à-dire du Carboxy-Méthyl-Cellulose.

CHRISTOFORIDIS a expérimenté chez le lapin le Carboxy-Méthyl-Cellulose ainsi que l'huile d'arachide et l'huile d'oeillette utilisées dans d'autres produits de contraste.

Il trouve une réaction aiguë, peu importante,



du type "corps étrangers", réversible en quelques jours.

Avec le Carboxy-Méthyl-Cellulose, il n'y a pas de modification de la paroi alvéolaire ni bronchio-laire, mais on note quelques alvéoles atelectasiés.

Avec l'huile d'arachide (lipiodol), la paroi alvéolaire est au contraire épaissie et on note un oedème important.

Dans les deux cas, le produit injecté est retrouvé dans les alvéoles.

#### EN CONCLUSION

Si l'on se réfère aux travaux français et américains, le nombre d'accidents de type pneumonique semble faible. Mais il est possible que d'autres patients, et en particulier ceux qui ont une forte fièvre, fassent une réaction pneumonique uniquement histologique sans traduction radiologique.

Ces accidents, plus fréquents aux U.S.A. où l'Hytrast utilisé est plus fluide que le produit français, sont dus avant tout à la pénétration du produit de contraste dans les alvéoles, ce qui est particulièrement indésirable car l'irritation locale des cristaux d'Hytrast provoque une réaction inflammatoire intense. Mais aussi à cause de la difficulté qu'a le produit de contraste de ressortir des alvéoles, en raison de phénomènes purement mécaniques. Enfin et surtout à cause de l'incapacité des poumons à éliminer ce moyen de contraste en dehors de l'expectoration.

Cette difficulté, pour le produit de contraste de ressortir des alvéoles pulmonaires, est majorée chez les sujets ayant une affection pulmonaire chronique. En effet, chez eux, l'Hytrast peut continuer à migrer vers la périphérie pendant un certain temps car le méca-



nisme d'épuration bronchique est altéré.

D'autres facteurs augmentent les risques de remplissage alvéolaire :

- Une instillation d'une quantité trop importante d'Hytrast.
- Une pression élevée d'instillation.
- La Bronchographie sélective.



LE SYNDROME DE LOEFFLER POST - BRONCHOGRAPHIQUE  
ET LES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES A L'HYTRAST.

RAPPEL DU SYNDROME DE LOEFFLER (3)

Il s'agit d'un infiltrat pulmonaire fugace accompagné d'une éosinophilie sanguine. En 1932, LOEFFLER en faisait une manifestation exclusive de l'ascaridiose. Actuellement ce cadre a été élargi, et on décrit des états voisins relevant d'étiologies différentes, parmi lesquels les phénomènes allergiques tiennent la première place.

La symptomatologie clinique reste atténuée : température autour de 38°, petite toux sèche, et parfois un petit foyer de râles fins à l'auscultation. Sa découverte peut même parfois être faite par un examen radiologique fortuit.

Parmi les formes cliniques : formes fébriles, formes pneumoniques ou broncho-pneumoniques, formes hémoptoïques, formes avec épanchements (pleurésies, péricardites, péritonites), il faut retenir la possibilité d'une participation cutanée à type de réaction purpurique, grands placards érythémateux, éruptions papulonodulaires, ou même d'œdème de QUINCKE.

L'examen radiologique montre alors, en un point quelconque d'un ou des deux poumons, une ombre à contours irréguliers, polycyclique, segmentaire ou triangulaire dont l'aspect évoque souvent une tuberculose débutante. Mais en huit à quinze jours en moyenne, l'évolution se fait spontanément vers la résorption.



Le second signe caractéristique est constitué par l'éosinophilie sanguine dont le maximum se situe vers le dixième jour et peut atteindre 10 à 30 %.

Une telle observation d'infiltrat labile à éosinophiles de LOEFFLER a été pour la première fois décrite en FRANCE par ROCHE et GUERBET en 1968 (26) après une bronchographie à l'Hytrast.

Chez leur patient suspect de tuberculose pulmonaire et traité comme tel depuis neuf mois, une bronchographie est décidée devant l'absence de nettoyage des images radiologiques.

Une première bronchographie explore l'arbre bronchique droit avec des suites habituelles ; puis huit jours plus tard une seconde pour les bronches du sommet droit. Le soir même de cette seconde exploration, la température monte à 39°3. Ce n'est que deux jours plus tard qu'elle diminue vers 37°4 sans atteindre vraiment sa ligne de base. La toux et l'expectoration sont peu abondantes et non influencées par l'antibiothérapie.

La Radiographie Pulmonaire montre au huitième jour une opacité dense, nuageuse, à contours flous et irréguliers dans le segment postérieur du lobe supérieur droit, c'est-à-dire dans le secteur imprégné par l'Hytrast. Vers le quatorzième jour, à droite l'opacité régresse légèrement tandis qu'à gauche apparaît une opacité intercléidohilaire floue, non homogène. Le quinzième jour les deux opacités disparaissent mais, à droite, des dépôts de substance de contraste sont visibles. Le 49e jour, le cliché thoracique est normal.

Pendant ce temps, l'éosinophilie sanguine varie de 9 % le 6e jour à 2 % le 85e jour avec un maximum à 13 % le 25e jour. On retrouve l'éosinophilie importante dans les expectorations.

MIGUERES (20) a, lui aussi, décrit en 1970



une observation de ce type dans laquelle le malade a eu deux Bronchographies séparées de sept jours. Le deuxième jour après la seconde Bronchographie, température à 38 qui atteindra 40 les sixième et huitième jours pour se normaliser le dixième jour. En même temps, toux et expectoration modérées, peu influencées par les antibiotiques. Le sixième jour de cet épisode, la Radiographie thoracique montre un infiltrat inhomogène de la région explorée par la deuxième Bronchographie.

De plus le huitième jour, apparaît une éruption maculopapuleuse généralisée et très prurigineuse qui va durer huit jours.

Une éosinophilie a aussi été notée, débutant le 20e jour et maximum à 29 % le 31e jour, confirmée par la ponction sternale.

Ces deux observations suggèrent une participation allergique, d'une part en raison de l'éosinophilie présente dans les deux cas, d'autre part en raison des signes d'accompagnement relatés dans le second cas : éruption prurigineuse.

On sait par ailleurs que dans la pathogénie des infiltrats à éosinophiles, les phénomènes allergiques tiennent une place prépondérante.

#### PLACE DU SYNDROME DE LOEFFLER DANS L'IMMUNITÉ

Les manifestations résultant d'une réaction pathologique à un conflit antigène-anticorps sont actuellement très nombreuses et, de plus en plus souvent invoquées, pour tenter d'expliquer le mécanisme de certaines affections pulmonaires complexes.

Actuellement, la classification de GELL et COOMBS offre un cadre pratique, mais il est certain que souvent les manifestations allergiques en débordent les



limites.

GELL et COOMBS ont rangé ces manifestations en quatre types (I7) :

- Le type I représente l'hypersensibilité immédiate ou réaginique. Les anticorps en cause (Immunoglobuline E), caractéristiques des maladies atopiques, sont pour une part circulants et pour une plus grande part fixés sur les tissus et spécialement les organes cibles.

Cette hypersensibilité se rencontre surtout dans la pollinose, dans beaucoup d'asthmes et de coryzas spasmodiques, dans les eczémas atopiques, les conjonctivites allergiques, certaines urticaires chroniques ou aiguës, certains oedèmes de QUINCKE.

Elle est mise en évidence par les tests cutanés : cuti-réaction et intra-dermo-réaction surtout avec les allergènes non dangereux. La lecture se fait en quinze à vingt minutes. L'existence de prurit et de pseudopodes a une grande valeur diagnostique.

Le type en est le choc anaphylactique.

- Le type II est celui des réactions dites "cytotoxiques", de mécanisme humoral et d'extériorisation rapide : un anticorps (Immunoglobuline M ou G) se fixe sur un antigène porté par une membrane cellulaire (exemple une hématie). L'intervention des facteurs du complément (C') amène la lyse de la cellule.

Ce type d'hypersensibilité se rencontre dans les accidents d'incompatibilité transfusionnelle, dans les cytopénies médicamenteuses, dans le syndrome de GOODPASTURE, dans certaines anémies hémolytiques et dans les pneumonies atypiques à Mycoplasme Pneumoniae avec des agglutinines froides du type Ig M.



- Le type III représente l'hypersensibilité semi-retardée à précipitines dont le type est le phénomène d'ARTHUS.

Les anticorps circulants sont précipitants (Immunoglobuline G).

Le contact prolongé de l'allergène provoque la formation d'anticorps Ig G qui constituent avec l'antigène des Immuns complexes circulants qui se fixent dans les endothéliums vasculaires et, en présence du complément (C'), entraînent la formation de lésions locales.

Ce type d'hypersensibilité se voit dans la maladie sérique, l'aspergillose, les alvéolites allergiques extrinsèques.

On peut la mettre en évidence par l'intra-dermo-réaction qui est positive en six heures environ (la réaction syndromique est habituelle).

- Le type IV c'est l'hypersensibilité retardée ou allergie cellulaire. On la rencontre dans les allergies microbiennes ou mycosiques de certains asthmes, coryzas spasmodiques, eczémas, conjonctivites chroniques et certaines uvéites. Dans les dermites de contact, où la mise en évidence se fait par les tests épicutanés enlevés au bout de quarante-huit heures, la réaction positive est alors un eczéma vésiculeux et prurigineux.

Dans l'allergie microbienne ou mycosique, l'intra-dermo-réaction donne une réaction locale retardée mais insuffisante. Seule compte la réaction syndromique, absolument indispensable au diagnostic. C'est une réaction d'aggravation ou parfois d'atténuation des symptômes de la maladie qui apparaît dans les 24 ou 72 heures après le test.

L'antigène apporté par l'intra-dermo-réac-



tion est phagocyté par le macrophage et entre en contact avec les cellules immuno-compétentes, lymphocytes T à mémoire. Celles-ci subissent une transformation blastique, se multiplient très vite et mettent en circulation le M.I.F. (facteur d'inhibition de la migration des macrophages). Ainsi, les macrophages sont maintenus autour de l'anticorps.

Mais il faut savoir que si cette classification paraît très pratique, elle n'est pas toujours applicable en pathologie car, souvent, les manifestations allergiques sont de pathogénie mixte ou peuvent être imbriquées avec d'autres mécanismes biologiques.

Devant un état pathologique dont les éléments cliniques et biologiques orientent vers une hypothèse allergique, seules les réactions spécifiques pourront en apporter la preuve formelle. Ces réactions spécifiques se répartissent en deux catégories selon qu'elles se font in vivo ou in vitro.

### I) In vivo

Deux méthodes sont employées : la cuti-réaction et surtout l'intra-dermo-réaction qui permet de connaître la dose exacte injectée et qui est plus précise.

La réaction est retardée, elle se positive en quarante-huit heures avec un érythème, une induration et peut même être phlycténulaire.

### 2) In vitro

Cinq méthodes immunologiques peuvent actuellement être utilisées :

#### . Le test de SHELLEY



Il étudie la dégranulation des polynucléaires basophiles au contact de la réaction antigène-anticorps. Mais son application est très limitée.

. L'hémagglutination passive

Elle ne peut déceler que des anticorps hémagglutinants (Ig M) qui ne sont présents que pour certains types d'allergie (pénicilline par exemple).

. Le test des rosettes ou test d'immuno-adhérence

Il consiste à fixer des antigènes sur des hématies (O, Rh-) que l'on met en culture avec des T lymphocytes sensibilisés sur lesquels se trouvent des sites antigéniques. Il se produit une agglutination des hématies autour des T lymphocytes. Le test est positif s'il y a au moins quatre rosettes pour mille hématies.

. Le test d'inhibition de la migration des leucocytes

Il représente la seule possibilité actuelle d'étudier in vitro, de façon spécifique, l'hypersensibilité retardée. En effet, le facteur inhibant la migration des macrophages émis par les lymphocytes humains en présence de l'antigène responsable, est considéré comme un des médiateurs essentiels de la réaction d'hypersensibilité in vivo.

Le principe est simple : si l'on met dans un tube capillaire des lymphocytes et des macrophages, ces derniers sortent. Si l'on introduit de plus l'antigène, les lymphocytes sécrètent la M.I.F. et le nombre de macrophages sortant diminue.

. Le test de Transformation Lymphoblastique enfin



C'est un test global qui explore les diverses formes d'hypersensibilité.

Le principe est le suivant : il consiste à mesurer la proportion de petits lymphocytes qui se transforment en cellules d'aspect jeune, blastiques, en ajoutant à la suspension filtrée de lymphocytes l'antigène à étudier, à des concentrations variables.

Il faut toujours faire en plus une culture en présence de phytohéماغلوتينine pour être certain que les lymphocytes du patient peuvent se transformer, et une culture témoin où seuls les lymphocytes sont cultivés.

La lecture se fait au microscope.

L'incorporation de thymidine tritiée à la préparation modifie la technique. Elle est basée sur le fait que l'incorporation au sein du noyau est caractéristique d'une activité mitotique, et donc d'un rajeunissement de la culture.

La lecture se fait sur un appareil comportant un compteur à scintillation.

De quelle façon peut-on ranger les pneumopathies allergiques à l'Hytrast dans la classification de GELL et COOMBS.

Il est tentant de faire entrer ces accidents dans le cadre des allergies médicamenteuses qui sont presque toujours de type IV. Mais une étude précise de la clinique et des examens complémentaires est nécessaire pour essayer de le confirmer.

Si l'on reprend les deux cas, de ROCHE et GUERBET d'une part et de MIGUERES d'autre part, l'évolu-



tion dans le temps des signes cliniques plaide en faveur d'une hypersensibilité retardée de type IV. En effet, dans les deux cas, une première bronchographie sensibilisante avait été pratiquée, et ce n'est que respectivement huit jours et six jours après la seconde que sont apparus les signes de l'allergie, celle-ci se traduisant avant tout par des signes radiologiques, de la fièvre, une éosinophilie et dans un cas une éruption intense.

Ceci s'oppose formellement à l'hypersensibilité de type I où les signes cliniques apparaissent rapidement, dans un délai de quelques minutes après l'introduction du facteur déclenchant.

Des tests cutanés, cuti-réaction et intra-dermo-réaction à l'Hytrast, pratiqués chez le second malade, se sont révélés positifs. Ces réactions étant retardées à quarante-huit heures et de type phlycténulaire permettent d'ajouter un élément supplémentaire en faveur d'un type IV.

Mais la positivité d'une réaction cutanée ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic étiologique, et d'affirmer que l'allergène testé est la cause de l'affection (31). Pour avoir une valeur, l'interprétation des tests cutanés doit se faire en fonction des faits qui l'accompagnent.

En effet, les tests cutanés ne sont que le témoin de réactions immunologiques signifiant que le sujet a été en contact avec l'allergène, mais pas obligatoirement que ce dernier est responsable des phénomènes actuels.

A l'opposé, des réactions cutanées négatives ne signifient pas obligatoirement que l'antigène testé n'est pas en cause dans l'affection. L'enfant par exemple, le vieillard, le sujet à peau déshydratée ou traité par antihistaminiques, peuvent montrer des tests cutanés négatifs dans d'authentiques allergies.



De plus, dans ces deux cas, une augmentation très significative de l'éosinophilie vers le 20e jour, suivant la bronchographie, plaide en faveur d'une origine allergique.

Dernier élément enfin confirmant la nature allergique de ces accidents : le Test de Transformation Lymphoblastique qui est indiscutablement positif chez le deuxième malade, un mois après la Bronchographie.

Mais la positivité de ce test ne permet pas d'orienter vers un type d'hypersensibilité car c'est un test d'immunisation global qui explore aussi bien l'immunité humorale que cellulaire. Et de même que les tests cutanés, le Test de Transformation Lymphoblastique doit être interprété en fonction de la clinique. Celle-ci orientant vers une hypersensibilité retardée, la recherche des Immunoglobulines E semble inutile.

Puisque le diagnostic de réaction allergique après bronchographie semble certain, il reste à savoir quel est l'allergène en cause.

Il est très tentant de rendre l'iode responsable de ces accidents. L'allergie à l'iode est en effet bien connue depuis longtemps.

Mais l'iode est allergisant uniquement sous sa forme moléculaire ou sous forme d'iodures. Or, au cours des bronchographies, jamais l'iode n'est libéré sous cette forme puisque l'Hytrast est éliminé dans les urines sans être décomposé.

De plus, on connaît la précocité habituelle des accidents parfois graves liés à l'iode.

Il faut donc penser que l'allergie se fait :

- à l'Hytrast total,



- à un de ses composants
  - . Dihydroxypropyl diiodo-pyridone
  - . Diiodopyridone,
- ou à la Carboxy-Méthyl-Cellulose qui agit comme support.

Ce dernier composé (CMC) est réputé comme peu allergisant. Il a été utilisé dans le Propylidone (propyliodone) sans complications du même ordre.

L'un des deux composants de l'Hytrast serait donc responsable des réactions allergiques.

Ceci est à rapprocher des expérimentations que PALMER et BARNARD (22) ont réalisées sur des chèvres en utilisant successivement l'Hytrast entier et chacun de ses constituants. Les examens histologiques étaient formels pour montrer que seule la Diiodopyridone provoque l'apparition de dépôts cristallins dans les bronchioles terminales et les alvéoles, en tout point semblables aux lésions causées par l'Hytrast entier alors que la N Propyldiiodopyridone ne provoque aucune de ces modifications.

Mais le mécanisme responsable des accidents allergiques, d'origine médicamenteuse, n'est pas toujours univoque. Le plus souvent, la molécule étrangère n'est pas elle-même antigénique mais joue le rôle d'un haptène se fixant sur une protéine, et forme ainsi un conjugué allergénique dont les manifestations peuvent être d'ordre humoral ou tissulaire. Parfois même, c'est un dérivé du catabolisme du médicament introduit qui va jouer le rôle d'haptène.

L'idéal serait de faire un Test de Transformation Lymphoblastique en présence de l'Hytrast, mais aussi de chacun de ses composés, et enfin, en présence de Carboxy-Méthyl-Cellulose dont l'inocuité n'a pas encore été formellement prouvée.



INTERPRETATION DES DEUX OBSERVATIONS.

OBSERVATION N° I

Chez ce malade éthylique et tuberculeux pulmonaire évolutif, les signes ont débuté cinq heures après l'examen par une température à 39°8 accompagnée d'un cortège de symptômes : céphalées violentes, sueurs, vomissements, confusion mentale et agitation. Ce tableau était assez évocateur d'un Delirium Tremens.

L'évolution radiologique montrait au début d'importantes opacités lobaires supérieures évoluant vers une excavation puis des images bulleuses. C'est cet aspect radiologique, accompagné d'une hypervascularisation du poumon droit à la scintigraphie, qui plaide fortement en faveur d'un processus de type pneumonique.

Il est à remarquer que chez ce malade, il n'y avait pas eu de bourrage alvéolaire. Mais on retrouve plusieurs facteurs favorisants :

- Le processus tuberculeux évolutif et excavé.
- L'éthylisme.
- L'absence de Kinésithérapie.

OBSERVATION N° 2

Chez notre second malade un processus immu-



no-allergique semble en cause, et plusieurs éléments plaident en sa faveur :

- l'existence d'une première bronchographie sensibilisante dix jours avant la seconde ;
- l'examen radiographique très suggestif d'un syndrome de LOEFFLER par son évolution spontanément régressive et fugace ;
- la positivité du Test de Transformation Lymphoblastique.



## DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Une revue des différents accidents survenant au cours des Bronchographies à l'Hytrast montre que cet examen n'est pas anodin. Il est nécessaire d'en connaître parfaitement les contre-indications et de savoir qu'une technique rigoureuse exclut bon nombre d'incidents.

### AVANT UNE BRONCHOGRAPHIE

Il est important de s'enquérir des antécédents du malade :

- Insuffisance respiratoire.
- Rechercher un terrain allergique, et en particulier une intolérance à un produit iodé.

A ce propos, que faut-il penser des différents tests proposés pour dépister une éventuelle sensibilité à l'iode ? Ils sont très infidèles, aussi bien le test intradermique que l'injection intra-veineuse de 1 cm<sup>3</sup> de la substance qui sera injectée. De nombreux cas ont vu apparaître des incidents sérieux, voire mortels, après avoir vérifié la négativité de ces tests. Cependant, si tous les tests sont négatifs, l'examen a beaucoup plus de chance de se dérouler sans incidents.

En cas d'accident à l'iode, l'Hytrast ne devra être employé qu'avec une extrême prudence et seulement si l'examen est absolument indispensable car, si l'iode semble ne pas être en cause dans les accidents à l'Hytrast, il n'est pas absolument certain que dans les cas de rétention prolongée, une hydrolyse ne se produise tout de même



et libère quelques particules d'iode.

Alors, les accidents précoces à l'iode et le choc anaphylactique doivent être traités par les corticoïdes et l'acide Epsilon-amino-caproïque en injection intra-veineuse (capramol-hémocaprol) - (27).

#### PENDANT UNE BRONCHOGRAPHIE

- Opacifier un seul poumon à la fois.
- Ne pas utiliser plus de 20 cc d'Hytrast par poumon.
- Ne pas diluer le produit, et en particulier éviter les injections d'anesthésique pendant l'examen car il diminue la viscosité du produit de contraste en le diluant.
- Eviter les Bronchographies trop sélectives.
- Ne pas faire d'injection avec une pression trop forte.
- Pour éviter le bourrage alvéolaire il faut :
  - . suivre sous écran la progression de l'Hytrast ;
  - . ne pas dépasser les bronches segmentaires ;
  - . éviter de faire tousser le malade.

#### APRES LA BRONCHOGRAPHIE

Il faut, dans la mesure du possible, faire pratiquer une Kinésithérapie. La réaspiration de l'Hytrast en fin d'examen est une sage précaution.



Les conditions d'une mauvaise tolérance sont bien connues :

- Le sexe féminin.
- L'âge avancé : après 60 ans, la tolérance est nettement moins bonne.
- Le tabac par les lésions inflammatoires qu'il crée dans les bronches.
- Les lésions évolutives comme la bronchite chronique en période d'infection, et surtout les tuberculoses en traitement.

LES CONTRE-INDICATIONS A LA BRONCHOGRAPHIE A L'HYTRAST

- L'insuffisance respiratoire importante, surtout si elle s'accompagne d'une altération des gaz du sang.
- Toute affection aiguë des voies respiratoires.
- Les épisodes infectieux devront être traités par les antibiotiques avant de faire la Bronchographie.
- L'insuffisance rénale.
- L'épilepsie car, d'après DI GUGLIELMO, l'introduction du produit de contraste dans les bronches déclenche presque constamment une crise convulsive chez les épileptiques.
- Enfin, il ne faut jamais utiliser l'Hytrast dans les cavités closes, en fistulographie, en arthrographie, en péritonéographie ou en pleurographie car il provoque au niveau des séreuses des réactions inflammatoires à corps étrangers.



## CONCLUSION

I) Les intolérances à l'Hytrast regroupent trois sortes d'accidents :

- les réactions thermiques fréquentes ;
- les syndrômes pneumoniques ;
- les infiltrats labiles plus rares.

2) Deux processus s'opposent pour les expliquer :

- un processus mécanique ;
- un processus allergique.

Le premier relève d'une réaction alvéolaire inflammatoire avec formation de granulomes à corps étrangers autour des cristaux d'Hytrast.

Le second relève d'une hypersensibilité démontrée par la positivité du Test de Transformation Lymphoblastique et dont l'évolution clinique, radiologique et biologique et les réactions cutanées orientent fortement vers une hypersensibilité de type IV dans la classification de GELL et COOMBS. Les réactions thermiques sont communes à toutes les agressions de l'organisme par un corps étranger.

3) Deux observations illustrent ce partage :



- La première fait état d'un homme de 37 ans qui, à la suite d'une Bronchographie à l'Hytrast faite dans le but de préciser l'importance exacte d'une cavité tuberculeuse, a présenté en quelques heures une fièvre à 40° avec sueurs, vomissements, céphalées, confusion mentale et d'importantes opacités pulmonaires dans le territoire exploré.

- La seconde fait état d'un homme de 49 ans, ancien tuberculeux présentant un discret épanchement pleural, qui a eu à huit jours d'intervalle deux Bronchographies successives, l'une droite et l'autre gauche, en raison d'infections bronchiques récidivantes évoquant des bronchectasies et qui a développé, une semaine après cette seconde Bronchographie, un infiltrat labile lobaire inférieur droit.

#### 4) En conclusion :

Cette étude montre que l'Hytrast n'est pas le produit idéal car, s'il permet des contrastes radiographiques de très bonne qualité, il n'en est pas pour autant dénué d'inconvénients. Il faut donc appliquer scrupuleusement les règles d'utilisation de l'Hytrast, en attendant la venue de nouveaux produits de contraste et, en particulier, de produits administrés en aérosol qui sont actuellement à l'étude.



B I B L I O G R A P H I E

- 1) Death after bronchography with a water-soluble iodine-containing medium.  
AGEE - SHIRES  
J.A.M.A. 194 (4) 227 (1965)
- 2) The emergency treatment of reactions to contrast-media.  
BARNHARD H.J. - BARNHARD F.M.  
Radiology 91 74-84 (1968)
- 3) Les infiltrats avec éosinophilie.  
BOURGEOIS P.
- 4) Crystalline inclusion pneumonia following the use of Hytrast in bronchography.  
CARRERA A. - PICKREN J.W. - SHEEHAN R.  
Amer. J. Clin. Path. 47 (2) 154 (1966)
- 5) Les produits de contraste en radio-diagnostic.  
80 questions.  
COUSSEMENT - FAURE.  
Monographie des archives de radiologie n° 10  
E.S.F. Paris 1974
- 6) Cristalline bronchographic medium in pulmonary tissue.  
DUTRA F.R.  
Amer. J. Clin. Path. 41 (1) 49-54 (1964)
- 7) Verwikkelingen na bronchografie met Hytrast.  
DE BRUIN  
Ned. T. Geneesk 109 1 16 (1965)



- 8) Bronchography 1972.  
FRASER R.G.  
J. Can. Assoc. Rad. 23 236-237 (1972)
- 9) Les suites de la bronchographie à l'Hytrast.  
Tolérance et élimination du produit de contraste.  
CHIRARDI P. - CARGNINO P.  
J. France Méd. Chir Thor. XXII 725 (1968)
- 10) Les répercussions immédiates de la bronchographie  
sur la fonction ventilatoire.  
GOLLI V. - IONESCOU M. - STEFANI E.  
Nouv. Méd. 104 949 - 52 - (1967)
- 11) Hytrast : experimental bronchography comparing two  
different formulations.  
GRAINGER R.G. - CASTELLINO R.A. - LEWIN K. -  
STEINER R.N.  
Clin. Radiol. 21 - 390-395 - (1970)
- 12) Pulmonary tissue reaction following Hytrast Bron-  
chograms.  
GREENBERG S.D. - HALLMAN G.L. - SPJUT H.J.  
Ann. Otol. (St Louis) 73 - 1095 - (1964)
- 13) Le Test de Transformation Lymphoblastique.  
Techniques actuelles, applications pratiques.  
HALPERN G.M. - BARBIER Y.  
Conc. Méd. 95 - 3063-3074 - (1973)
- 14) La tolérance de la bronchographie à l'Hytrast.  
Expérience d'un sanatorium.  
LALEVEE P. - LALEVEE G. - ESTRADER F.  
Rev. Tub. Pneum. 34 (7) - 977-990 - (1970)
- 15) A comparative study of febrile reactions to Hytrast,  
aqueous Dionosil and oily Dionosil in Bronchography.  
LANG E.K.  
Radiology 83-3 - 455-466 - (1964)



- 16) Contrast-Protein Interactions.  
LASSER E.C. - LANG J.H.  
Investig. Radiol. - 5 - 446-456 - (1970)
- 17) Les différents types de manifestations allergiques.  
LEYNALIER P.  
Vie médicale 33 - oct. 1974-4
- 18) A study of the clinical and pathologic reaction  
to the Bronchographic agent Hytrast.  
LIGHT J.P. - OSTER W.F.  
The Amer. J. of Roent. Sept. 1964 - 619-622
- 19) Pharmacological incompatibility of contrast media  
with various drugs and agents.  
MARSHALL T.R. - LING J.T. - FOLLIS G. - RUSSEL M.  
Radiology 84 - 536-539 - (1965)
- 20) Infiltrats Pulmonaires labiles de nature allergique  
après Bronchographie à l'Hytrast.  
Le problème de l'allergie à l'Hytrast.  
MICHIERES J. - JOVER A. - ABOU P.  
Rev. Tub. Pneum. 34 (7) - 991-997 - (1970)
- 21) The clinical evaluation of a new Bronchographic Con-  
trast Medium.  
MOUNTS R.J. - MOLNAR W.  
Radiology 78 - 231 - (1962)
- 22) Bronchography with Hytrast.  
PALMER - BARNARD.  
Clin. Radiol. 18 - 94 - (1967)
- 23) Place des phénomènes immunitaires dans les accidents  
thérapeutiques.  
PAUPE J. - CHARLAS J.  
Rev. Prat. 1972 - 22 - 2267-2279
- 24) Clinical reaction following Bronchography.  
RAYL J.E.  
Ann. of O.R.L. - 1120-1132 - (1965)



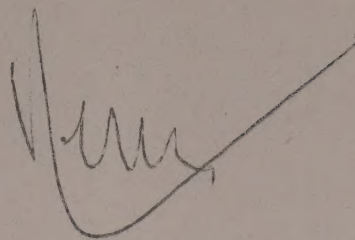
- 25) Bronchographic cristalline inclusion pneumonia due to Hytrast.  
RAYL D.F. - SPJUT H.J.  
Radiology 80 - 588 - (1963)
- 26) Pneumonic reaction induced by a bronchographic medium. A clinical and experimental study.  
RAYL D.F. - SPJUT H.J.  
Amer. rev. Resp. dis. 89 - 503 - (1964)
- 27) Bronchographie à l'Hytrast compliquée de pneumopathie fébrile.  
ROCHE G. - GUERBET M.  
J. Franc. Med. Chir. Thor. XXII - 371
- 28) Moyens d'investigation cliniques et paracliniques en immunopathologie respiratoire.  
SONNEVILLE A. - SOUILLE B. - SABBAB A.  
G.M. de France 82 - 26 sept. 1975 - 3013
- 29) Traitement des manifestations allergiques aiguës par l'acide epsilon-amino-caproïque.  
Etude des allergies médicamenteuses, alimentaires ou d'une autre origine et des intolérances aux produits iodés de contraste.  
SOTTY M. - GILLOT C.  
Presse médicale sept. 1966 - 1943-1948 n° 38
- 30) Bronchographie à l'Hytrast.  
TARANGER J. - CHEVROT L. - ZAKARIAN S. - ARNAUD A.  
Rev. Tub. Pneum. 30 (11) 1164 - (1966)
- 31) Valeur des tests cutanés.  
VALLERY-RADOT C. - DENIS J.  
Vie Médicale 33 oct. 1974 - 4
- 32) Een patient met longbeschadiging door Hytrast.  
VISSER G.  
Ned. T. Geneesk - 117 - m.6 - 234-237 - (1973)



" Par délibération de son conseil, en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".



VU, le Président de Thèse,

A handwritten signature in dark ink, consisting of several loops and a long, sweeping horizontal stroke at the end.

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université en  
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,





